

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 c, 101/12

C 07 c, 101/72

C 07 c, 103/18

A 61 k, 27/00

(52)

Technoform

Deutsche Kl.:

12 q, 6/01

12 q, 34

30 h, 2/36

(10)

Offenlegungsschrift 2 200 788

(11)

Aktenzeichen: P 22 00 788.1

(22)

Anmeldetag: 6. Januar 1972

(23)

Offenlegungstag: 12. Juli 1973

(43)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

(33)

Land:

(31)

Aktenzeichen:

(54)

Bezeichnung:

Neue Aminosäurederivate, ihre Herstellung und Anwendung

(61)

Zusatz zu:

—

(62)

Ausscheidung aus:

—

(71)

Anmelder:

Klosa, Josef, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat., 1000 Berlin

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

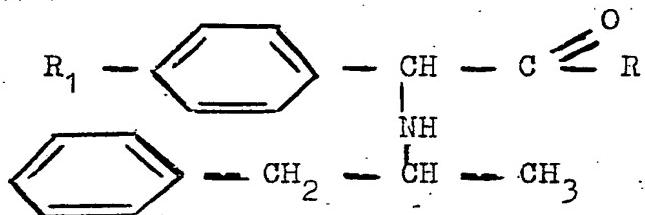
Als Erfinder benannt:

Erfinder ist der Anmelder

DLI 2 200 788

Neue Aminosäurederivate, ihre Herstellung und
Anwendung.

Die Erfindung umfaßt neue Aminosäurederivate der nachstehenden Konstitution :

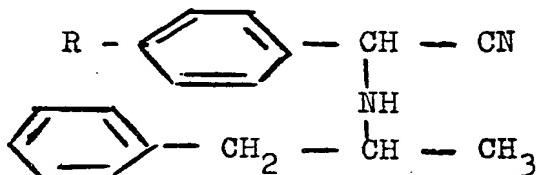


Hierbei bedeuten R gleich OH, also ein Hydroxyl oder NH₂, also eine Aminogruppe, R₁ gleich Wasserstoff, ein Alkyl, wie Methyl, eine Alkoxygruppe, wie die Methoxygruppen, -O-CH₃, oder ein Halogen, wie Chlor.

Es handelt sich folglich um α -Phenylisopropylamino-phenylessigsäuren oder α -Phenylisopropylamino-phenessigsäureamide.

Es wurde gefunden, daß diese noch nicht beschriebenen Körper nach an sich bekannten Verfahrenswegen zugänglich sind :

1. Durch Verseifung entsprechender α -Phenylisopropylamino-phenylacetonitrile der allgemeinen Konstitution :

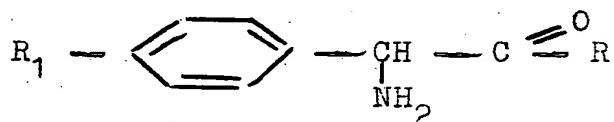


in welcher R die oben genannte Bedeutung besitzt, mit konzentrierter Schwefelsäure. Es bilden sich hierbei je nach den Versuchsbedingungen entweder die Amide oder Säuren. Bei gewöhnlicher Temperatur werden die Amide, bei höherer Temperatur die Aminosäuren erhalten.

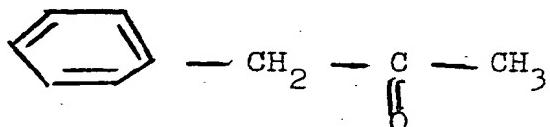
2200788

Als Nitrile können zur Anwendung kommen α -Phenylisopropylamino-phenylacetonitril, α -Phenylisopropylamino-p-chlorphenylacetonitril, α -Phenylisopropylamino-p-methoxyacetonitril, α -Phenylisopropylamino-p-methylphenylacetonitril.

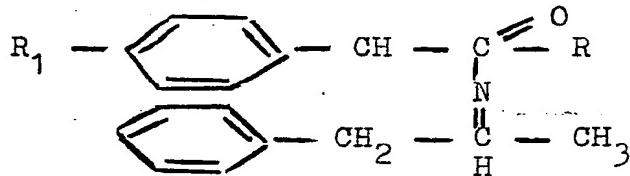
2. Durch Kondensation geeigneter α -Amino-phenyl-acetamide, bzw. Säuren nachstehender Konstitution :



in welcher R_1 und R die obenstehende Bedeutung besitzen, wobei - OH - auch verestert sein kann mit Methyl, Alkyl, Propyl oder Butyl, mit Phenylaceton



und darauffolgende Reduktion der gebildeten Schiff'schen Base



gegebenenfalls ohne Isolierung derselben ^{mit} einem Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrat.

Im Falle der Verwendung eines α -Amino-phenylessigsäureesters, wie des Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylesters wird der Ester bereits nach der Reduktion im Aufarbeitungsprozeß hydrolytisch gespalten. Die α -Phenylisopropylaminophenylessigsäuren werden sofort erhalten.

3. Durch Kondensation von α -Halogenphenyl-essigsäureamiden oder α -Halogen-phenylessigsäureestern der nachfolgenden Konstitution:



in welcher R und R_1 die oben stehende Bedeutung besitzen, wobei R als OH wiederum verestert sein kann; Hal Chlor oder Brom bedeuten kann, unter halogenwasserstoffabspaltenden Bedingungen mit Phenylisopropylamin.

Die neuen α -Aminosäureamide bzw. α -Aminosäuren sind farblose kristalline Körper und besitzen bemerkenswerte, nicht erwartete pharmakologische Eigenschaften. Sie vermögen vor allem einen Schlafl einzulichten, welcher dem natürlichen sehr nahe kommt. Für den Menschen sind nur geringe Dosen von 0,5 bis 5 mg nötig. Jedoch bedeutet die Dosisangabe keinerlei Begrenzung für die Erfindung.

Die neuen, noch nicht beschriebenen Körper können als Pulver und Kapseln, gefüllt, zu Tabletten, Dragees nach konstitutioneller Art mit konstitutionellen Hilfs- und Verdünnungsmitteln gepresst werden. Sie können auch gelöst in Form von Sirupen, Getränken, Injektionslösungen oder Zäpfchen verwendet werden. Kennzeichen der Erfindung ist deren Verwendung als Bestandteil von Arzneimittelzubereitungen.

Es soll an einigen Beispielen eine vorteilhafte Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Körperklasse gezeigt werden.

2200788

Beispiel 1

α -Phenyl- α -[(1-methyl-2-phenyl)-äthylamino]-acetamid

(α -Phenylisopropylamino-phenylessigsäureamid)

12,5 g α -Phenylisopropylaminophenylacetonitril werden bei gewöhnlicher Temperatur und Rühren, so daß die Temperatur nicht 35°C übersteigt, in ca 50 ml konz. Schwefelsäure der Dichte $D_{20} 1,829 - 1,834$ portionsweise eingetragen. Jede Portion löst sich mit goldgelber Farbe auf. Dauer der Zugabe ~~ist~~ ca 30 Minuten. Man überläßt das Reaktionsgut (5 bis 8 Stunden) sich selbst. Man gießt es alsdann in Eiswasser. Ohne Rücksicht auf einen eventuellen Ausfall wird mit Ammoniak auf $\text{pH } 8 - 9$ unter Kühlung alkalisiert. Es fällt zunächst ein farbloses Öl aus, welches nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, zunächst an der Luft, daraufhin bei 30 bis 40°C getrocknet. Ausbeute ca 12 g. Fp. 80 bis 85°C .

Durch Lösen in Methanol und Fällen mit Wasser werden farblose Kristalle erhalten. Fp. 90 bis 92°C , Ausbeute 10 g.

Hydrochlorid : Durch Lösen der freien Base in Aceton u. Zusatz von alkoholischer Salzsäure. Fp. 250 bis 252°C .

Beispiel 2

α -p-Methoxyphenyl- α -[(1-methyl-2-phenyl)-äthylamino]-acetamid
(α -Phenylisopropylamino-p-methoxyphenyl-essigsäureamid)

13,5 g α -Phenylisopropylamino-p-methoxyphenylacetonitril werden portionsweise analog der Arbeitsvorschrift nach Beispiel 1 in 50 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Es tritt eine tiefrote Farbe auf. Nach ~~6~~ bis 10 Stunden Stehen wird durch Eingießen in

309828 / 1161

- 5 -

Eiswasser die Lösung verdünnt. Man erhält eine klare Lösung, die unter Kühlung mit Ammoniaklösung (25%ig) auf pH 8 - 9 gebracht wird. Es fällt ein Cl aus, welches nach Dekantieren der wässrigen Flüssigkeit in wenig Methanol (ca 1,5 ml) aufgenommen und 3 - 5 ml konz. Salzsäure versetzt wird. Nach Verdünnen mit 5 ml Wasser kristallisiert gelblich gefärbte Nadeln aus, die aus 50%igem Methanol umkristallisiert werden.

Fp. 242 bis 244°C, färben sich jedoch ab 230°C braun.
Ausbeute ca 10 g.

Beispiel 3.

α -p-Chlorphenyl- α -[(1-methyl-2-phenyl)-äthylamino]-acetamid
(α -Phenylisopropylamino-p-chlorphenyl-essigsäureamid)

14 g α -Phenylisopropylamino-p-chlorphenyl-acetonitril werden analog Beispiel 1 in ca 50 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach Verseifung wird mit Eiswasser zersetzt, ohne Rücksicht auf Ausfall wird mit konz. Ammoniak alkalisiert, dekantiert, in Methanol der Niederschlag suspensiert und mit konz. Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid fällt in graugefärbten Kristallen aus. Fp. 256 - 258°C, Ausbeute 14 g.

Beispiel 4.

α -p-Methylphenyl- α -[(1-methyl-2-phenyl)-äthylamino]-acetamid
(α -Phenylisopropylamino-p-methylphenyl-essigsäureamid)

Aus α -Phenylisopropylamino-aceto-nitril und konz. Schwefelsäure analog Beispiel 1 bis 3. Das Hydrochlorid kristallisiert in farblosen Nadeln.

Fl. 246 bis 248°C u. Zers.

- 6 -

309828 / 1161

2200788

Beispiel 5.

α -Phenyl- α [(α -methyl-2-phenyl)-äthylamino]-acetamid
(α -Phenylisopropylamino-phenylsäureamid)

13,6 g α -Amino-phenylacetamid und 13,4 g Phenylaceton werden unter Rückfluß unter einem Wasserabscheider so lange erwärmt, (Dauer 2 - 3 Stunden), bis die berechnete Menge Wasser abgespalten ist. Als dann wird Benzol im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wird mit Methanol (ca 50 ml) aufgenommen, die Lösung mit 5 ml Wasser verdünnt und bei Zimmertemperatur mit ca 2 g Natriumborhydrid reduziert. Das Reaktionsgut wird im Vakuum eingedampft und mit Wasser verdünnt. Der kristalline Ausfall wird durch Lösen in Methanol und Verdünnen mit Wasser gereinigt.

Fp. 90 - 92°C, Ausbeute 19 g.

Beispiel 6.

α -Phenyl- α [(1-methyl-2-phenyl)-äthylamino]-essigsäure
(α -Phenylisopropylamino-phenylsäure)

a) 12,5 g α -Phenylisopropylaminophenylacetonitril werden in 50 ml konz. Schwefelsäure (D_{20} 1,829 - 1,834) so unter Röhren eingetragen, daß die Temperatur nicht 35°C übersteigt. Hierauf wird ~~um~~ 4 - 6 Stunden das Reaktionsgut sich selbst überlassen und daraufhin noch 1 - 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Farbe der schwefelsauren Lösung wird durch das Erwärmen braun. Nach Beendigung der Erwärmung wird erkalten gelassen, daraufhin vorsichtig in Wasser gegossen, daß ~~die~~

309828 / 1161

2200788

die Temperatur 50°C nicht übersteigt. Es tritt eine klare Lösung ein. Man neutralisiert mit Ammoniak auf pH 7. Es fällt nach einigem Stehen ein farbloses Kristallmehl aus, welches bei pH 7, also im alkalischen Medium, bei pH 1 - 6, also saurem Medium, löslich ist. Fp. > 310°C unter Zersetzung, Ausbeute ca 12 g.

Die Aminosäure ist unlöslich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln, löslich jedoch in Gegenwart von Säuren, wie auch in ~~Kalium~~ Alkalien. Reinigung erfolgt am zweckmäßigsten durch Lösen in verdünntem Ammoniak und vorsichtiger Zugabe verdünnter Salzsäure bis zum Neutralpunkt.

- b) 10 g α -Phenylisopropylaminoessigsäureamid, erhalten nach Beispiel 1, werden in 40 ml konz. Schwefelsäure portionsweise eingetragen. Die Temperatur kann auf 50 bis 60°C hierbei steigen. Man erwärmt 3 bis 4 Stunden auf dem Wasserbade auf 70 bis 90°C, zersetzt durch Hingießen in Wasser und arbeitet wie nach Beispiel 6 weiter. Ausbeute 9 g.

Analog nach Beispiel 6:

α -Phenylisopropylamino-p-methoxyphenylessigsäure:

farbloses Kristallmehl - Fp. > 320°C u. Zers.

α -Phenylisopropylamino-p-chlorphenylessigsäure, farbloses Kristallmehl - Fp. > 330°C u. Zers.

α -Phenylisopropylamino-p-methylphenylessigsäure

farbloses Kristallmehl - Fp. > 330°C u. Zers.

309828/1161

2200788

Beispiel 7.

15 g α -Amino-phenylessigsäureäthylester werden in eine Lösung von 13,4 g Phenylaceton in 100 ml Methanol eingetragen. Es wird zuerst 15 Minuten auf dem Wasserbade auf 50 bis 60°C erhitzt, als dann gekühlt und mit 2,5 g Natriumborhydrid (durch portionsweises Eintragen) bei Zimmertemperatur hydriert. Zum Schluß wird noch auf dem Wasserbade eine Stunde unter Zugabe von 20 ml Wasser erhitzt. Als dann wird Methanol abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und durch Zusatz von verdünnter Salzsäure die Lösung neutralisiert. Nach kurzer Zeit fällt ein farbloses Kristallmehl von α -Phenylisopropylamino-phenylessigsäure aus. Fp. > 310°C u. Zers. Ausbeute ca 20 g.

Beispiel 8.

24,3 g α -Bromphenylessigsäureäthylester werden in 100 ml Toluol mit 27 g Phenylisopropylamin 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es scheidet sich Phenylisopropylamin-hydrobromid ab. Nach Beendigung der Kochzeit wird erkalten gelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und das Filtrat wird eingedampft. Der ölige Rückstand, der α -Phenylisopropylamino-phenylessigsäureäthylester ist, wird ohne weitere Reinigung in 100 ml Methanol, welchem 20 ml 20%ige Kalilauge zugefügt waren, 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Als dann wird Methanol abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, die Lösung wird filtriert und das klare Filtrat mit verdünnter Salzsäure neutral gestellt. α -Phenylisopropylamino-phenylessigsäure fällt als farbloses Kristallmehl aus. Aufarbeitung und Reinigung erfolgt analog Beispiel 6. Ausbeute ca 23 g.

309828 / 1161

Beispiel 9.

17 g α -Chlor-phenyl-essigsäureamid werden in 100 ml Isopropylalkohol und 10 ml 50%ige Natronlauge mit 15 ml Phenylisopropylamin 8 bis 10 Stunden unter Rückfluß gekocht, sodann wird Isopropanol zurückdestilliert. Der Rückstand wird mit konz. Salzsäure angesäuert (p_H 2 - 3) und einige Stunden sich selbst überlassen.

Das Hydrochlorid von α -Phenylisopropylamino-essigsäureamid kristallisiert in farblosen Nadeln aus.

Fp. 250 bis 252°C, Ausbeute ca. 24 g.

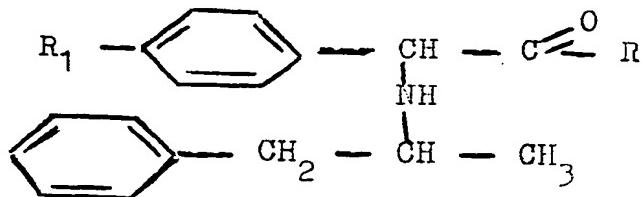
- 10 -

309828 / 1161

2200788

Patentansprüche

1. Neue Aminosäurederivate der Konstitution:

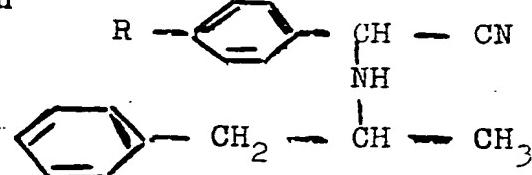


In welcher R gleich OH-, eine Hydroxy- oder NH₂-, Aminogruppe, R₁ ein Wasserstoff, ein Alkyl, wie Methyl, -CH₃, eine Alkoxygruppe, wie die Methoxygruppe, O-CH₃, oder ein Halogen, wie Chlor, bedeuten,

- a) α -Phenylisopropylamino-phenyl-essigsäureamid,
 α -Phenylisopropylaminessigsäure,
- b) α -Phenylisopropylamino-p-methoxy-phenyl-essigsäureamid,
 α -Phenylisopropylamino-p-methoxyessigsäure,
- c) α -Phenylisopropylamino-p-chlorphenyl-essigsäureamid,
 α -Phenylisopropylamino-p-chlorphenyl-essigsäure,
- d) α -Phenylisopropylamino-p-methylphenyl-essigsäureamid,
 α -Phenylisopropylamino-p-methylphenyl-essigsäure.

2. Verfahren zur Herstellung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung nach an sich bekannten Verfahren erfolgt:

- a) Durch Verseifung von α -Aminoacetonitrilen der Konstitution

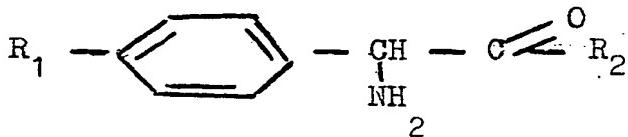


2200788

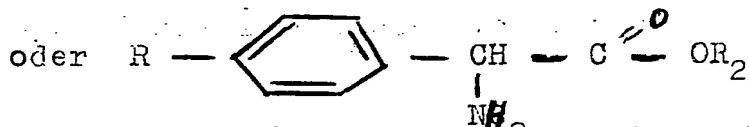
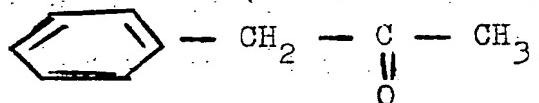
in welcher R die oben genannte Bedeutung besitzt in an sich bekannter Weise mittels Säuren vorzüglich der konz. Schwefelsäure;

b) durch reduktive Kondensation von ~~Phenyl~~ix

α -Amino-phenyl-acetamiden der nachstehenden Konstitution:

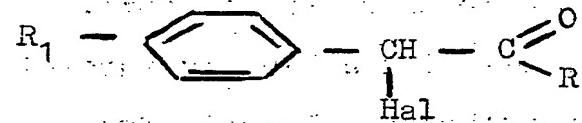


mit Phenylaceton:



α -Aminophenylglycinester mit Phenylaceton, in welcher R die oben stehende Bedeutung hat.

c) Durch Kondensation geeigneter α -Halogenphenylessigsäureamide und/oder α -Halogen-phenylessigsäurealkylester der nachstehenden Konstitution:

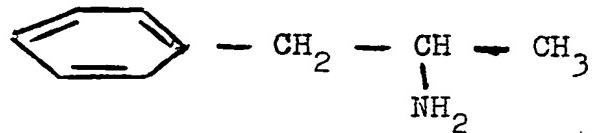


Hal

in welcher R und R_1 die oben stehende Bedeutung haben, wobei die Hydroxygruppe von R mit Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl verestert sein kann, Hal ein Halogen, wie Chlor oder Brom, bedeutet mit Phenylisopropylamin⁶ der nachstehenden Konstitution:

309828/1161

2200788



unter halogenwasserstoffabspaltenden Bedingungen.

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen des Anspruchs 1.

309828 / 1161

THIS PAGE BLANK (USPTO)